

University of Groningen

## Evolving treatment of locoregional metastatic melanoma

Faut, Marloes

DOI:  
[10.33612/diss.93011206](https://doi.org/10.33612/diss.93011206)

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*  
Faut, M. (2019). *Evolving treatment of locoregional metastatic melanoma*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen. <https://doi.org/10.33612/diss.93011206>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



# Nederlandse samenvatting

Het eerste deel van dit proefschrift gaat over de chirurgische behandeling van het gemetastaseerde melanoom in het verleden en het heden. In de hoofdstukken twee, drie en vier, wordt de uitkomst van de chirurgische behandeling van patiënten met melanoommetastasen beschreven en worden voorspellers voor recidief ziekte en overleving beschreven. Voor de introductie van de nieuwe systemische therapieën, was de chirurgische behandeling de gouden standaard voor stadium III melanoom. Deze chirurgische behandeling leidt bij 30-80% van de patiënten tot langdurige genezing, afhankelijk van de 'tumor load'. In het geval van patiënten met stadium IV melanoom is de chirurgische behandeling de gouden standaard in het geval van resectabele ziekte. In deze laatste populatie kan de 5-jaars overleving oplopen tot 40%.

In het tweede deel van dit proefschrift gaat het met name over de huidige en toekomstige multidisciplinaire aanpak in de melanoomzorg. De resultaten van gecombineerde chirurgische behandeling met nieuwe systeemtherapieën worden beschreven. De beschikbaarheid van deze nieuwe therapieën veroorzaakt behandeldilemma's en vormt een uitdaging voor de chirurg die het gemetastaseerde melanoom behandelt.

#### De chirurgische behandeling van het gemetastaseerde melanoom

Er is al veel geschreven over de schildwachtklierbiopsie en zijn prognostische waarde. Het is algemeen bekend dat een positieve schildwachtklierbiopsie gepaard gaat met een verhoogde kans op een recidief. Er is echter minder bekend over de patiënten met een ogenschijnlijk gunstige prognose (negatieve schildwachtklierbiopsie), die vervolgens toch een recidief krijgen tijdens hun follow-up. In hoofdstuk twee worden de risicofactoren voor een recidief in de hiervoor genoemde groep beschreven. Een retrospectieve analyse werd uitgevoerd aan de hand van schildwachtklierbiopsieën bij 668 patiënten. Bij patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie was het percentage recidieven 53.2%, bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie was dit 17.9%. Bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie werden de volgende variabelen geassocieerd met een grotere kans op recidief ziekte: mannelijk geslacht, hogere leeftijd, in de hoofd-hals regio gelokaliseerd melanoom, nodulair melanoom en de aanwezigheid van ulceratie.

Bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie met een nodulair melanoom lag het recidief percentage op 29.7%, wanneer echter ulceratie ook aanwezig was in het primaire melanoom, verhoogde dit de kans op recidief naar 43.1%. Bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie liet multivariabele cox regressie analyse zien dat een melanoom, gelokaliseerd in de hoofd-hals regio, op de romp en op de bovenste extremiteit, geassocieerd waren met een afstandsmetastase als eerste uiting van recidief ziekte. Ditzelfde gold voor een toegenomen Breslow dikte. De afwezigheid van mitosen in het primaire melanoom bleek beschermend te zijn tegen het krijgen van een afstandsmetastase als eerste uiting van recidief ziekte. Deze resultaten laten zien dat er bij patiënten met een negatieve schildwachtklierbiopsie bij een nodulair melanoom met ulceratie, toch een hoog risico op recidief ziekte is. De recidiefpercentages benaderen die van patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie. Wellicht zou de bovengenoemde patiëntencategorie in aanmerking moeten komen voor inclusie in studies met adjuvante systeemtherapie, zoals nu al het geval is voor patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie.

Een liesklierdissectie is een ingreep die gepaard gaat met een hoog percentage postoperatieve complicaties en chirurgisch gerelateerde korte en lange termijn morbiditeit. De uitgebreidheid van de liesklierdissectie verkleinen (inguinaal VS ilioinguinaal), om zo ook het aantal complicaties en de morbiditeit te verkleinen, is onderwerp van discussie. Of een gecombineerde ilioinguinale liesklierdissectie daadwerkelijk noodzakelijk is bij oppervlakkige (inguinale) klierbetrokkenheid, wordt momenteel onderzocht. In hoofdstuk drie worden voorspellende factoren voor diepe (pelviene) klierbetrokkenheid onderzocht, die voorafgaand aan de liesklierdissectie al bekend zijn. Hierbij is het doel om voor opheldering te zorgen in de eerder genoemde discussie. In totaal werden 226 liesklierdissecties bij 223 patiënten geanalyseerd. Bij patiënten met een positieve schildwachtklierbiopsie bevatten in 15.7% van de gevallen de pelviene klieren eveneens metastasen, bij patiënten met klinisch palpabele klieren in 28.2%. Gedurende de mediane follow-up duur van 26.1 maanden, ontwikkelde 60.1% van de patiënten een recidief. Multivariabele logistische regressie liet zien dat de aanwezigheid van meer dan 4 positieve oppervlakkige klieren geassocieerd was met de betrokkenheid van pelviene klieren.

Geen van de andere tumorkarakteristieken was geassocieerd met de betrokkenheid van pelviene klieren. Dit stelt klinici dus niet in de gelegenheid om pelviene klierbetrokkenheid te voorspellen voorafgaand aan de liesklierdissectie.

Bij patiënten met een stadium III melanoom was een regionale lymfeklierdissectie de standaard chirurgische behandeling na een positieve schildwachtklierbiopsie en is dit nog steeds de standaard chirurgische behandeling bij palpabele lymfekliermetastasen. De liesklierdissectie is in de afgelopen decennia geassocieerd met een groot aantal wondcomplicaties zoals wondinfectie, seroom en necrose van wondranden, dit komt bij de helft van de patiënten voor. In hoofdstuk vier worden de verschillende peri- en postoperatieve protocolaanpassingen van liesklierdissecties bij het gemetastaseerde melanoom gedurende de afgelopen decennia geëvalueerd met betrekking tot hun invloed op wondcomplicaties. In totaal werden er 244 liesklierdissecties geanalyseerd, deze liesklierdissecties werden bij 239 patiënten tussen 1989 en 2014 uitgevoerd. Het merendeel van de patiënten (95%) onderging een gecombineerde oppervlakkige en diepe liesklierdissectie, één of meerdere wondcomplicatie(s) trad(en) op bij 51.2% van de patiënten. Wondinfectie kwam hierbij het meest frequent voor (29.8%). In de voorbije jaren zijn er verschillende peri- en postoperatieve aanpassingen gemaakt in het protocol: profylactische antibiotica hadden noch impact op de incidentie van wondcomplicaties, noch op de incidentie van wondinfecties. Het instellen van een deur-bewegingsprotocol in 2007 leidde ook niet tot een reductie van wondinfecties. Er was geen verschil in het optreden van wondcomplicaties tussen de verschillende peri-operatieve zorgprotocollen. Multivariabele analyse liet zien dat een hogere leeftijd geassocieerd was met het optreden van wondcomplicaties. Een BMI >30 was eveneens geassocieerd met het optreden van wondinfecties. Zoals voorgaande resultaten laten zien, leidde geen van de ingevoerde beleidsveranderingen tot een vermindering van wondcomplicaties na liesklierdissecties. De duur van de postoperatieve bedrust en daarmee ook de opnameduur werden echter teruggebracht, zonder dat dit invloed had op het risico op postoperatieve complicaties. Rekening houdend met de negatieve invloed van hogere leeftijd en obesitas en de verwachte toename van het aantal ouderen en patiënten met obesitas in de toekomst,

zou een verandering van de chirurgische operatietechniek in een minimaal invasieve techniek, een veelbelovende manier kunnen zijn om het aantal wondcomplicaties terug te dringen.

In hoofdstuk vijf beschrijven worden onze eerste ervaring met de minimaal invasieve videoscopische liesklierdissectie (V-IFL) beschreven. Vierentwintig V-IFL's werden verricht op een mediane leeftijd van 61 jaar. Met een mediane lymfeklierroogst van 9 lymfeklieren voldeed de V-IFL aan de kwaliteitseisen. Bij 14 patiënten (58.3%) trad er tenminste 1 postoperatieve complicatie op. De meest voorkomende postoperatieve complicatie was seroom (45.8%), gevolgd door wondinfectie (29.2%). Van alle complicaties was 91.3% graad I of II. Geen van de opgetreden complicaties behoeft chirurgische re-interventie. Naar verwachting zal het aantal complicaties alsmede de operatieduur na het doorlopen van de leercurve op termijn verder afnemen. Derhalve lijkt de V-IFL een waardevol alternatief voor de conventionele open liesklierdissectie.

#### De multidisciplinaire behandeling van het gemetastaseerde melanoom

Bij stadium III melanoom is een R0 resectie essentieel om de locoregionale controle en de uiteindelijke prognose te verbeteren. Door verwacht postoperatief functieverlies, of onacceptabele mutilatie, kan een stadium III melanoom irresectabel worden geacht. Patiënten worden dan over het algemeen behandeld als zijnde patiënten in stadium IV. Ongeveer 50% van alle cutane melanomen is BRAF gemuteerd. Patiënten met deze mutatie kunnen dus behandeld worden met uitsluitend een BRAF-remmer of met een BRAF-remmer in combinatie met een MEK-remmer. Het lijkt een logische volgende stap deze BRAF-remmers als neo-adjuvante therapie in te zetten, om zodoende de tumorgrootte te reduceren en een radicale chirurgische resectie mogelijk te maken.

In hoofdstuk zes worden de resultaten, van een tussen januari 2012 en december 2015 uitgevoerde neo-adjuvante behandeling met BRAF remmers van zes patiënten met een niet resectabel stadium III melanoom beschreven. Vijf van de zes patiënten hadden laaggradige bijwerkingen van de BRAF-remmers. Bij vijf van de zes patiënten werd een radicale resectie uitgevoerd na neo-adjuvante therapie.

De mediane postoperatieve opnameduur was 6 dagen. De 30-dagen postoperatieve periode verliep ongecompliceerd bij vier patiënten. Bij vijf van de zes specimen werd nog vitaal tumorweefsel aangetroffen. Drie patiënten kregen een recidief na neo-adjuvante BRAF-remming, gevolgd door een resectie. Deze resultaten laten zien, dat neo-adjuvante BRAF-remming, gevolgd door een resectie, mogelijk is met acceptabele bijwerkingen. Bovendien leidt dit tot weinig complicaties en gaat dit gepaard met een korte opnameduur. De mogelijkheid van progressie en daarmee het verliezen van een chirurgisch window tijdens de BRAF-remming brengt een uitdaging met zich mee ten aanzien van de timing van de ingreep.

Zoals blijkt uit dit proefschrift, is de behandeling van het melanoom geëvolueerd in een multidisciplinaire aanpak, waarbij klinici van verschillende specialismen samenwerken aan het verbeteren van de uitkomsten van de behandeling.

Met een overduidelijke reductie in morbiditeit en een eveneens overduidelijke reductie in overbehandeling van patiënten zonder lymfekliermetastasen, was de ontwikkeling van de schildwachtklierbiopsie de eerste ontwikkeling die de uitkomst van de behandeling van patiënten met een melanoom verbeterde. De schildwachtklierbiopsie heeft tot een verbeterde stadiëring van het melanoom geleid. De MSLT II studie, een vervolg op de MSLT I studie, onderzocht of een complementerende lymfklierdissectie na een positieve schildwachtklierbiopsie gepaard gaat met een betere overleving dan met een 'wait and see policy' met behulp van echografische controle van het aangedane regionale klierstation. De MSLT II studie heeft laten zien dat chirurgen soms een stap terug kunnen doen in de behandeling van het melanoom en daarmee (onnodige) morbiditeit kunnen voorkomen. Afwachten gaat niet gepaard met een verslechterende overleving.

Met de introductie van nieuwe systemische behandelopties, ontstonden er verschillende behandelmogelijkheden. De timing van deze behandelingen, maakt een nauwgezette samenwerking tussen de verschillende specialismen noodzakelijk. Het primaire onderwerp van discussie is niet langer of patiënten een lymfeklierdissectie moeten ondergaan. Het primaire onderwerp van discussie is nu echter: in welke fase van de behandeling moet een patiënt een systemische behandeling ondergaan,

voorafgaand of na een chirurgische resectie? Het gemetastaseerde melanoom kent een grote variatie aan klinische presentaties en hiermee gepaard gaande behandeldilemma's. Door de vele veranderingen en verbeteringen in systemische behandelopties voor het gemetastaseerde melanoom, is de rol van de chirurg veranderd. De chirurg staat nog steeds centraal bij de behandeling van het melanoom, maar is niet langer de enige of laatste hoop voor patiënten.



